Состав

действующие вещества: эстрадиол; дидрогестерон;

1 таблетка содержит эстрадиола гемигидрата, микронизированного, что эквивалентно эстрадиола 1 мг; дидрогестерона, микронизированного 5 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, гипромеллоза (HPMC 2910), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

пленочное покрытие: смешанное пленочное покрытие Orange I (полиэтиленгликоль 400, гипромеллоза (HPMC 2910), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), титана диоксид (E 171)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглая двояковыпуклая, покрытая оболочкой оранжево-розового цвета таблетка с маркировкой «379» с одной стороны. Диаметр 7 мм и масса таблетки - приблизительно 144 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны. Прогестагены в комбинации с эстрогенами. Дидрогестерон и эстроген. Код АТХ G03F A14.

Фармакодинамика

Эстрадиол

Активный компонент 17 β -эстрадиол химически и биологически подобный природного женского полового гормона эстрадиола. Он замещает потерю выработки собственного эстрогена у женщин в период менопаузы и облегчает симптомы менопаузы.

Эстрогены предотвращают потерю массы костной ткани после менопаузы или овариэктомии.

Дидрогестерон

Дидрогестерон - это активный при пероральном приеме прогестаген, действие которого сравнимо с действием прогестерона, вводимого парентерально.

В связи с тем, что эстрогены стимулируют рост эндометрия, если не применяется прогестаген, они повышают риск гиперплазии эндометрия и карциномы. Добавление к терапии прогестатена значительно снижает индуцированный эстрогенами риск гиперплазии эндометрия у женщин с сохраненной маткой.

Данные клинических исследований

Уменьшение симптомов дефицита эстрогенов и улучшение профиля кровотечений.

Уменьшение симптомов менопаузы наблюдалось во время первых нескольких недель лечения.

Аменорея (без кровотечений и кровянистых выделений) наблюдалась у 88% женщин в течение 10-12-го месяцев лечения. Нерегулярные кровотечения и/или кровянистые выделения появлялись у 15% женщин в течение первых 3 месяцев лечения и в 12% - в 10-12-й месяцы лечения.

Профилактика остеопороза

Дефицит эстрогенов после наступления менопаузы связано с повышением резорбции костной ткани и уменьшением костной массы. Влияние эстрогенов на плотность костной ткани является дозозависимым. Защитный эффект эстрогенов действует только во время их применения. После прекращения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) скорость уменьшения костной массы является такой же, как и у женщин, не получавших указанную терапию.

Данные исследования WHI (Women Health Initiative) и метаанализ других исследований свидетельствуют о том, что применение ЗГТ преимущественно здоровым женщинам в виде монотерапии эстрогеном или в сочетании с прогестагеном снижает риск переломов бедра, позвонков и других видов переломов, возникающих вследствие остеопороза. ЗГТ также может предотвращать переломы у женщин с низкой плотностью костной ткани и/или диагностированным остеопорозом, но данные об этом ограничены.

После одного года лечения плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника росла примерно на $4,0\% \pm 3,4\%$ [среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (СО)]. В 90% пациенток плотность костной ткани росла или оставалась неизменной на фоне лечения.

ФЕМОСТОН®КОНТИ также влиял на плотность костной ткани бедренной кости. После одного года лечения ФЕМОСТОН®КОНТИ плотность костной ткани шейки бедра составляла $1,5\% \pm 4,5\%$ (среднее значение $\pm$ СО), для вертела -

3,7% ± 6,0% (среднее значение ± CO) и для треугольника Вардса - 2,1% ± 7,2% (среднее значение ± CO).

Процент женщин, у которых наблюдались сохранение или увеличение плотности костной ткани в этих трех участках бедренной кости после лечения ФЕМОСТОН®КОНТИ, составил 71%, 66% и 81% соответственно.

Фармакокинетика

Эстрадиол

Всасывание

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц: микронизированный эстрадиол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.

В таблице представлены средние постоянные фармакокинетические показатели эстрадиола (E2), эстрона (E1) и эстрона сульфата (E1S) для каждой дозы микронизированного эстрадиола.

Данные представлены как средние (SD).

Эстрадиол 1 мг

	E2	E1	Параметры	E1S
C _{max} (пг/мл)	71 (36)	310 (99)	C _{max} (нг/мл)	9,3 (3,9)
C _{min} (пг/мл)	18,6 (9,4)	114 (50)	C _{min} (нг/мл)	2,099 (1,340)
C _{av} (пг/мл)	30,1 (11,0)	194 (72)	C _{av} (нг/мл)	4,695 (2,350)
AUC ₀₋₂₄ (пг.час/мл)	725 (270)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (нг.час/мл)	112,7 (55,1)

Распределение

Эстрогены могут встречаться в несвязанном или связанном состоянии. Около 98-99% дозы эстрадиола связывается с белками плазмы крови, из которых 30-52% - с альбумином и около 46-69% - с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Метаболизм

После приема внутрь эстрадиол активно метаболизируется. Основными неконъюгированными и конъюгированными метаболитами являются эстрон и эстрона сульфат. Эти метаболиты могут играть роль в эстрогенной активности непосредственно или после превращения в эстрадиол. Эстрона сульфат может проходить через энтерогепатическую циркуляцию.

Вывод

В моче основными соединениями являются глюкурониды эстрона и эстрадиола. Период полувыведения составляет от 10 до 16 часов. Эстрогены проникают в грудное молоко.

Зависимость от дозы и времени

При ежедневном пероральном приеме препарата концентрация эстрадиола достигает равновесного состояния примерно через 5 дней. В большинстве случаев концентрации равновесного состояния достигаются в промежутке от 8 до 11 дня приема.

Дидрогестерон

Всасывание

После приема внутрь дидрогестерон быстро всасывается из T_{max} от 0,5 2,5 часа. Биодоступность дидрогестерона (пероральная доза 20 мг по сравнению с внутривенной инфузии 7,8 мг) составляет 28%.

В следующей таблице представлены средние постоянные установленные фармакокинетические показатели дидрогестерона (Д) и дигидродидрогестерон (ДГД). Данные представлены как средние (SD).

Дидрогестерон 5 мг

	Д	ДГД
C _{max} (нг/мл)	0,90 (0,59)	24,68 (10,89)
AUC _{0-t} (нг*год/мл)	1,55 (1,08)	98,37 (43,21)
AUC _{inf} (нг*год/мл)	-	121,36 (63,63)

Распределение

После введения дидрогестерона равновесный объем распределения составляет примерно 1400 л. Дидрогестерон и ПГД связываются с белками плазмы крови более чем на 90%.

Метаболизм

После приема внутрь дидрогестерон быстро метаболизируется с образованием ПГД. Уровни основного метаболита 20 α -дигидродидрогестерона (ПГД) достигают пика примерно через 1,5 часа после приема. Уровни ПГД в плазме крови в основном выше по сравнению с родственным лекарственным средством. Отношение AUC и C_{max} ПГД и дидрогестерона составляют около 40 и 25 соответственно. Средний конечный период полувыведения дидрогестерона и ПГД колеблется между 5-7 и 14-17 часами соответственно.

Общим свойством всех метаболитов является сохранение 4,6-диен-3-онов конфигурации исходного соединения и отсутствие 17 α -гидроксилирования. Этим объясняется отсутствие эстрогенного и андрогенного эффектов дидрогестерона.

Вывод

После приема меченого дидрогестерона в среднем 63% дозы выводится с мочой. Общий клиренс составляет 6,4 л/мин. Полный вывод осуществляется в течение 72 часов. ПГД присутствует в моче преимущественно в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой.

Зависимость от дозы и времени

Фармакокинетика при однократном и многократном применении имеет линейный характер в диапазоне пероральных доз от 2,5 до 10 мг. Сравнение кинетики одноразовой и многократных доз показывает, что фармакокинетика дидрогестерона и ПГД не меняется в результате повторного применения. Равновесное состояние достигалось после 3 дней лечения.

Показания

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в менопаузный период, не ранее чем через 12 месяцев с момента последней менструации.

Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов. ФЕМОСТОН® КОНТИ следует применять пациентам только в случае непереносимости или наличии противопоказаний к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза (см. раздел «Особенности применения»).

Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Противопоказания

- Диагностирован в прошлом, имеющийся или подозреваемый рак молочных желез;
- установленные или подозреваемые эстрогенчувствительные опухоли (например рак эндометрия);
- установленные или подозреваемые прогестагенчувствительные опухоли (например менингиомы);
- вагинальные кровотечения неясного генеза;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- венозная тромбоэмболия, имеющаяся сейчас или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий);
- наличие тромбофилических расстройств (например дефицит протеина С, протеина S или антитромбина см. «Особенности применения»);
- острые или недавно перенесенные тромбоэмболические заболевания артерий (например стенокардия, инфаркт миокарда);
- острое заболевание печени или заболевания печени в анамнезе, если показатели функции печени не нормализовались;
- порфирия;
- известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследования лекарственных взаимодействий не проводили.

Эффективность эстрогенов и прогестагенов может нарушаться.

Метаболизм эстрогенов (и прогестагенов) может усиливаться при одновременном применении веществ, которые способны индуцировать ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Это в частности касается ферментов P450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7. К таким веществам относятся противосудорожные средства (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и антибактериальные/противовирусные средства (например рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).

Несмотря на то, что ритонавир и нелфинавир известны как мощные ингибиторы CYP450 3A4, A5, A7, они на самом деле имеют индуцирующий эффект при одновременном применении с нестероидными гормонами.

Растительные препараты, компонентом которых является зверобой перфорированный (*Hypericum perforatum*), могут также усиливать метаболизм эстрогенов (и прогестагенов) при прохождении через CYP450 3A4.

Клинически, повышенный метаболизм эстрогенов и прогестагенов может выражаться в снижении эффективности и изменении профиля кровотечений.

Эстрогены могут препятствовать метаболизму других лекарственных средств

Эстрогены могут подавлять ферменты CYP450, участвующие в метаболизме лекарственных средств, путем конкурентного ингибирования. Это особенно следует учитывать относительно лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, таких как:

- такролимус и циклоспорин (CYP450 3A4, 3A3);
- фентанил (CYP450 3A4);
- теофиллин (CYP450 1A2).

Клинически это может привести к увеличению плазменных уровней таких веществ в токсических концентрациях. Таким образом, может быть необходим тщательный мониторинг уровня лекарственных средств в течение длительного периода, а также уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теофиллина.

Особенности применения

Для лечения симптомов дефицита эстрогенов у женщин в периоде постменопаузы, лечение с помощью ЗГТ следует начинать, только если эти симптомы в значительной степени неблагоприятно влияют на качество жизни. Регулярно необходимо проводить тщательную оценку пользы и рисков ЗГТ, как минимум ежегодно и лечение целесообразно продолжать, только если польза превышает риски.

Данные о рисках, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако благодаря низкому уровню абсолютного риска у женщин молодого возраста соотношение пользы и риска у таких женщин является более благоприятным, чем у женщин старшего возраста.

Медицинское обследование/последующее наблюдение

Перед началом ЗГТ или в случае необходимости обновления ЗГТ после перерыва необходимо выяснить полный медицинский анамнез (включая семейный анамнез). Физикальное обследование (включая гинекологическое обследование и обследование молочных желез) необходимо провести, учитывая данные анамнеза, противопоказания и предостережения к применению. Во время лечения рекомендуется проводить регулярные осмотры, частота и объем которых определяется индивидуально. Женщин следует проинформировать, о каких изменениях в молочных железах необходимо сообщать врачу или медицинской сестре (см. Ниже «Рак молочной железы»). Обследование, включая соответствующие методы визуализации, например маммографию, следует проводить в соответствии с существующей практикой скрининга, модифицированной в зависимости от индивидуальных клинических потребностей.

Заболевания, при которых необходимо наблюдать за состоянием пациенток

При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент, в прошлом и/или их ухудшении в период беременности или предыдущей гормональной терапии, пациенткам следует находиться под тщательным наблюдением. Необходимо иметь в виду, что эти состояния могут рецидивировать или их ход ухудшаться во время лечения ФЕМОСТОН® КОНТИ. К ним относятся:

- лейомиома (миома матки) или эндометриоз;
- факторы риска тромбозов и тромбоэмболических заболеваний (см. ниже);
- факторы риска эстрогенчувствительных опухолей, например первая степень наследственной предрасположенности к раку молочной железы;
- артериальная гипертензия;
- заболевания печени (например, аденома печени);
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями или без них;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или (сильная) головная боль
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе (см. ниже);
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз;
- менингиома.

Причины для немедленного прекращения терапии

Заместительную гормональную терапию необходимо прекратить немедленно в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях:

- появление желтухи или нарушение функции печени;
- значительное повышение артериального давления;
- появление впервые мигреноподобной головной боли;
- беременность.

Гиперплазия эндометрия и карцинома

У женщин с неудаленной маткой риск возникновения гиперплазии эндометрия и карциномы повышается при длительной ЗГТ только эстрогенами. Замечено возрастание риска рака эндометрия у женщин, принимающих только препараты эстрогена, колеблется от 2 до 12 раз по сравнению с теми, кто не принимает их, в зависимости от продолжительности лечения и дозы эстрогена (см. Раздел «Побочные реакции»). После прекращения лечения риск может оставаться повышенным в течение как минимум 10 лет.

Циклическая комбинация препарата эстрогена с прогестагена в течение по крайней мере 12 дней в месяц / на 28-дневный цикл или непрерывная комбинированная эстроген-прогестагенов терапия у женщин с сохраненной маткой предотвращает чрезмерное риска, ассоциированном с применением только эстрогена.

В течение первых месяцев лечения могут возникать прорывные маточные кровотечения или кровянистые выделения. Если они возникают через некоторое время после начала лечения или продолжаются после прекращения терапии, необходимо выяснить их причину. Это может включать биопсию эндометрия для исключения злокачественных новообразований.

Рак молочной железы

Все имеющиеся данные показывают повышенный риск рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенов ЗГТ или только эстрогенов ЗГТ. Этот риск зависит от длительности применения.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия

Как рандомизированное плацебо-контролируемое исследование «Инициативы ради здоровья женщин» (Women's Health Initiative Study - WHI), так и метаанализ проспективных эпидемиологических исследований согласовано показали повышенный риск возникновения рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированную эстроген-прогестагенов ЗГТ. Повышенный риск становится видимым примерно после 3 (1-4) лет (см. Раздел «Побочные реакции»).

Монотерапия эстрогенами

Исследование WHI не выявило повышение риска возникновения рака молочной железы у женщин после гистерэктомии, которые принимают ЗГТ с применением только эстрогена. В экспериментальных исследованиях преимущественно сообщалось о незначительном повышении риска диагностирования рака молочной железы, который существенно ниже, чем у пациенток, принимающих комбинации эстрогенов и прогестагенов (см. Раздел «Побочные реакции»).

Результаты масштабного метаанализа показали, что после прекращения лечения повышенный риск со временем снизится, а время, необходимое для возвращения к исходному уровню, зависит от продолжительности предварительного применения ЗГТ. В случаях, когда ЗГТ применялась в течение более 5 лет, риск может сохраняться в течение 10 лет или дольше. Лечение с помощью ЗГТ, особенно комбинированная эстроген-прогестагенов терапия, повышает плотность маммографических изображений, что может негативно повлиять на радиологическое выявление рака молочной железы.

Рак яичников

Рак яичников возникает значительно реже, чем рак молочной железы. Эпидемиологические данные, полученные в результате широкого метаанализа, показали несколько повышенный риск у женщин, которым применяют монотерапии эстрогеном или комбинацию эстрогена с прогестагеном как заместительную гормональную терапию, этот риск проявляется в течение 5 лет применения и уменьшается со временем после прекращения терапии. Некоторые другие исследования, в частности исследования WHI | свидетельствуют | свидетельствуют |, что применение | употребления | комбинированных ЗГТ может быть связано с таким же или несколько ниже риском (см. раздел «Побочные реакции»).

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ связана с 1,3-кратным повышением риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или эмболии легочных сосудов. Возникновение такой патологии наиболее вероятно в течение первого года проведения ЗГТ, чем позже (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациентки с известными тромбофилическими осложнениями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может дополнительно увеличивать этот риск. Поэтому заместительная гормональная терапия противопоказана для этой группы пациенток (см. Раздел «Противопоказания»).

Общепризнанными факторами риска ВТЭ являются: применение эстрогенов, старший возраст, большие хирургические вмешательства, длительная

иммобилизация, ожирение (ИМТ > 30 кг / м²), беременность / послеродовой период, системная красная волчанка (СКВ) и рак. Единого мнения относительно роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ не существует. Как и для всех послеоперационных пациентов, необходимо принять меры для предупреждения ВТЭ после хирургического вмешательства. Если после плановой операции ожидается длительная иммобилизация, рекомендуется временное прекращение ЗГТ за 4-6 недель до оперативного вмешательства. Лечение можно возобновлять, только когда женщина полностью восстановит свою подвижность.

Женщинам без ВТЭ в анамнезе, но с наличием у родственников первой степени родства тромбоза в молодом возрасте, можно предложить скрининг после тщательного обсуждения его ограничений (при скрининге обнаруживают только часть тромбофилических расстройств).

Если идентифицировано врожденное тромбофилическое расстройство, которое сопровождается тромбозом у члена семьи в анамнезе или если расстройство является тяжелым (например, недостаточность антитромбина, протеина S или протеина C или комбинация расстройств) - ЗГТ противопоказана.

У женщин, которые уже принимают постоянное антикоагулянтную терапию, следует тщательно взвесить пользу и риски применения ЗГТ.

Если ВТЭ развивается после начала терапии, препарат следует немедленно отменить. Пациентку следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении потенциальных симптомов тромбоза (например, мучительной отекающей боли в ноге, внезапной боли в грудной клетке, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Есть полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях доказательства защиты от инфаркта миокарда у женщин с или без ИБС, принимавших комбинированную эстроген-прогестагеновую ЗГТ или ЗГТ только эстрогеном.

Комбинированная эстроген-прогестагеновая терапия

Относительный риск возникновения ИБС на фоне применения комбинированной эстроген-прогестагеновой ЗГТ является несколько повышенным. Поскольку базовый абсолютный риск ИБС в значительной степени зависит от возраста, количество дополнительных случаев ИБС, обусловленных применением эстрогенов и прогестагенов, очень мала у здоровых женщин в близком к менопаузе возрасте, но будет расти в более старшем возрасте.

Монотерапия эстрогенами

Данные рандомизированных контролируемых исследований не показали повышенного риска ИБС у женщин после гистерэктомии, которые принимают монотерапии эстрогеном.

Ишемический инсульт

Комбинированная эстроген-прогестагенов терапия и монотерапия эстрогенами ассоциируются с повышением риска ишемического инсульта в 1,5 раза.

Относительный риск не меняется с возрастом или временем, прошедшим после наступления менопаузы. Однако, поскольку базовый абсолютный риск инсульта в значительной степени зависит от возраста, общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, будет расти с возрастом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Другие состояния

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости, и поэтому необходимо внимательно следить за состоянием пациентов, с нарушениями функции сердца или почек.

Женщины с имеющейся гипертриглицеридемией должны быть под тщательным наблюдением во время проведения заместительной терапии эстрогенами или гормональной заместительной терапии, поскольку редко у женщин с данной патологией уровень триглицеридов в плазме крови значительно увеличивался при лечении эстрогенами, что приводило к панкреатиту.

Эстрогены увеличивают уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), приводя к увеличению циркулирующих гормонов щитовидной железы, который определяют по уровню связанного с белком йода (ЙЗБ), уровнями Т4 (при анализе с использованием колонок или радиоиммунном анализе), или уровнями Т3 (с помощью радиоиммунного анализа). Интересы трийодтиронина (Т3) уменьшено в результате повышенных уровней ТСГ. Концентрации свободных трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) не изменяются. Уровни других связывающих белков в сыворотке крови, кортикоидсвязывающего глобулина (КЗГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (СГЗГ), могут повышаться, что приводит к увеличению концентрации кортикостероидов и половых гормонов в крови. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Могут расти концентрации других белков плазмы (ангиотензин-ренин субстрата, альфа-1-антитрипсина, церулоплазмينا).

ЗГТ не улучшает когнитивных функций. Были получены некоторые данные о повышенном риске развития возможной деменции у женщин, которые начинают применение длительной комбинированной или только ЗГТ в возрасте 65 лет.

Пациенткам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует применять этот препарат.

ФЕМОСТОН® КОНТИ не относится к средствам контрацепции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

ФЕМОСТОН® КОНТИ не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

ФЕМОСТОН®КОНТИ не показан для применения в период беременности. Если беременность наступила во время лечения ФЕМОСТОН®КОНТИ, прием препарата следует немедленно прекратить.

Достаточных данных относительно применения эстрадиола/дидрогестерона женщинам в период беременности нет.

В литературе сообщалось, что применение некоторых прогестагенов было связано с повышенным риском развития гипоспадии. Однако через смешанные факторы во время беременности, нельзя окончательно определить по содействию прогестагенов развития гипоспадии.

В настоящее время результаты большинства эпидемиологических исследований относительно случайного воздействия на плод комбинации эстрогенов и прогестагенов указывают на отсутствие тератогенного риска или токсического риска для плода.

Кормление грудью

ФЕМОСТОН®КОНТИ не показан для применения в период кормления грудью.

Влияние на способность забеременеть.

ФЕМОСТОН® КОНТИ не показан для применения женщинам репродуктивного возраста.

Способ применения и дозы

ФЕМОСТОН®КОНТИ применять перорально ежедневно в соответствии с непрерывным комбинированным режимом так, как описано ниже.

Принимать по 1 таблетке ежедневно в течение каждого 28-дневного цикла. Каждый блистер предназначен для лечения в течение 28 дней. После этого следует немедленно начинать новый цикл. Такие циклы лечения, следующих друг за другом, непрерывные.

Для лечения дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузальный период в качестве начальной и поддерживающей дозы следует принимать самую низкую эффективную дозу, а продолжительность периода лечения должно быть как можно коротким (также см. раздел «Особенности применения»).

Непрерывное комбинированное лечение можно начать препаратом ФЕМОСТОН®КОНТИ в зависимости от времени, прошедшего от начала менопаузы и тяжести симптомов. Женщины, у которых менопауза наступила естественно, могут начать лечение препаратом через 12 месяцев после последней менструации. Женщины, у которых менопауза наступила в результате хирургического вмешательства, могут начать лечение немедленно.

Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от клинического ответа.

У женщин, не применяющих заместительную гормональную терапию, или у женщин, переходящих с непрерывной комбинированной заместительной гормональной терапии, лечение можно начать в любой удобный день. У женщин, которые переходят из циклической или непрерывной последовательной заместительной гормональной терапии, лечение следует начинать сразу со следующего дня после окончания предыдущего цикла.

Если прием дозы пропущен, ее следует принять как можно скорее. Если прошло больше, чем 12 часов, лечение рекомендуется продолжать по приему следующей таблетки, не приемля пропущенную таблетку. В таких случаях пропущенной таблетки может повышаться вероятность прорывного кровотечения или кровянистых выделений.

ФЕМОСТОН®КОНТИ можно принимать независимо от приема пищи.

Дети

Препарат не предназначен для применения у детей.

Передозировка

Как эстрадиол, так и дидрогестерон являются веществами с низкой токсичностью. При передозировке могут возникать такие симптомы как тошнота, рвота, чувствительность молочных желез, головокружение, боль в животе, сонливость/утомляемость и кровотечение отмены. Маловероятно, что при передозировке потребуется любое специфическое или симптоматическое лечение. Описанная выше информация относится также к случаям передозировки у детей.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, которым применяли терапию эстрадиолом/дидрогестероном при проведении клинических исследований, были головная боль, боль в животе, боль/чувствительность молочных желез и боль в пояснице.

Во время клинических исследований (n = 4929) наблюдались такие побочные реакции с указанной ниже частотой:

Таблица 1

Классы систем органов согласно MedDRA	Очень часто, $\geq 1/10$	Часто, $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечасто, $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Редко, $< 1/1000$
Инфекции и паразитарные заболевания		Вагинальный кандидоз	Циститподобный синдром	
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные			Увеличение размера миомы	
Со стороны системы крови и лимфатической системы				Геанцитоз
Со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	
Со стороны психики		Депрессия, нервозность	Влияние на либидо	

Со стороны центральной нервной системы	Головная боль	Мигрень, головокружение		М
Со стороны органов зрения				Ув кр * Р ко
Со стороны сердца				Ив
Сосудистые расстройства			Венозная тромбоэмболия **, артериальная гипертензия, заболевания периферических сосудов, варикоз	Ив
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Тошнота, рвота, метеоризм	Диспепсия	
Со стороны пищеварительной системы			Нарушение функции печени (в некоторых случаях в комбинации с желтухой, астенией или недомоганием и болью в животе), заболевания желчного пузыря	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Аллергические кожные реакции (например сыпь, крапивница, зуд)		Ав от эр со хл ме мо от

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Боль в спине			Су ко
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Боль/чувствительность молочных желез	Нарушение менструального цикла (включая постменопаузы, кровянистые выделения, метроррагия, меноррагию, олиго-/аменорея, нерегулярные менструации, дисменорея) боль в области таза, цервикальные выделения	Увеличение молочных желез, передменструальный синдром (ПМС)	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Астенические состояния (астения, усталость, плохое самочувствие), периферический отек		
Отклонение от нормы, выявленные в результате обследования		Увеличение массы тела	Уменьшение массы тела	

* Побочные реакции, о которых сообщалось со спонтанных сообщений не наблюдалось во время клинических исследований, добавлено в частоту «редко».

** Подробнее см. ниже.

Риск рака молочной железы

Сообщается о повышенном до 2 раз риске диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенов ЗГТ в течение более 5 лет.

Повышенный риск у женщин, принимающих монотерапии эстрогеном, ниже, чем у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагеновую терапию.

Уровень риска зависит от длительности применения (см. раздел «Особенности применения»).

Ниже представлена оценка абсолютного риска по результатам крупнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Women's Health Initiative (WHI) и крупнейшего метаанализа проспективных эпидемиологических исследований.

Наибольший метаанализ проспективных эпидемиологических исследований

Рассчитан дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения у женщин с индексом массы тела 27 (кг/м²)

Возраст в начале ЗГТ (годы)	Количество случаев на 1000 женщин, которые никогда не применяли ЗГТ, за 5-летний период (50-54 года) 1	Отношение риска	Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, через 5 лет
ЗГТ с применением только эстрогенов			
50	13,3	1,2	2,7
ЗГТ с применением комбинации эстрогена и прогестагена			

50	13,3	1,6	8,0
<p>Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в каждой стране ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также пропорционально изменится.</p> <p>1 взяты от базовых показателей заболеваемости в Англии в 2015 у женщин с индексом массы тела 27 (кг/м²).</p>			

Рассчитан дополнительный риск рака молочной железы после 10 лет применения у женщин с индексом массы тела 27 (кг/м²)

Возраст в начале ЗГТ (годы)	Количество случаев на 1000 женщин, которые никогда не применяли ЗГТ, за 10-летний период (50-59 года) 1	Отношение риска	Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ, через 10 лет
ЗГТ с применением только эстрогенов			
50	26,6	1,3	7,1
ЗГТ с применением комбинации эстрогена и прогестагена			
50	26,6	1,8	20,8

1 Взятые от базовых показателей заболеваемости в Англии в 2015 у женщин с индексом массы тела 27 (кг/м²).

Примечание: поскольку заболеваемость раком молочной железы отличается в каждой стране ЕС, количество дополнительных случаев рака молочной железы также пропорционально изменится.

Исследование WHI в США - дополнительный риск рака молочной железы после 5 лет применения

Возраст в начале (годы)	Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет	Отношение риска и 95% доверительного интервала (ДИ)	Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимавших ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Заместительная гормональная монотерапия эстрогенами КЛЭ			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6-0) ²
КЛЭ + МПА комбинированная эстроген-прогестагенов ЗГТ †Т ‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

‡ При ограничении анализа женщинами, которые не применяли ЗГТ до начала исследования, явного риска в течение первых 5 лет лечения не наблюдалось: после 5 лет риск был выше, чем у тех, кто не принимал ЗГТ.

2 WHI исследования у женщин с отсутствующей маткой, не показали увеличения риска развития рака молочной железы.

КЛЭ - конъюгированный конский эстроген, МПА - медроксипрогестерона ацетат

Риск рака эндометрия

Женщины в периоде постменопаузы с сохраненной маткой

Риск рака эндометрия составляет около 5 случаев на каждую 1000 женщин с сохраненной маткой, которые не принимают ЗГТ.

Женщинам с сохраненной маткой не рекомендуется ЗГТ с применением только эстрогена, поскольку это повышает риск рака эндометрия (см. раздел «Особенности применения»). В зависимости от длительности приема монотерапии эстрогеном и дозы эстрогена повышение риска рака эндометрия в эпидемиологических исследованиях колебалось от 5 до 55 дополнительных случаев, диагностированных в каждой 1000 женщин в возрасте от 50 до 65 лет.

Добавление прогестагена к монотерапии эстрогеном в течение по крайней мере 12 дней на цикл может предотвратить такое повышение риска. В исследовании Million Women Study применения в течение 5 лет комбинированной (последовательной или постоянной) ЗГТ не повышала риск рака эндометрия [отношение риска 1,0 (0,8-1,2)].

Рак яичников

Применение ЗГТ с только эстрогеном или комбинированной эстроген-прогестагенов ЗГТ ассоциировалось с несколько повышенным риском рака яичников (см. раздел «Особенности применения»).

В данных метаанализа, полученных из 52 эпидемиологических исследований, сообщалось о повышенном риске развития рака яичников у женщин, получавших ЗГТ, по сравнению с женщинами, которые никогда не применяли ЗГТ

(отношение риска 1,43, 95%; доверительный интервал (ДИ) 1, 31-1,56). У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, которые применяли ЗГТ в течение 5 лет, это вызывало 1 дополнительный случай на 2000 женщин. У женщин в возрасте от 50 до 54 лет, не применяли ЗГТ, рак яичников диагностируется примерно в 2 на 2000 женщин в течение 5 лет.

Риск венозной тромбоэмболии

ЗГТ связана с 1,3-3-кратным повышением риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Возникновение такого явления является более вероятным в первый год применения ЗГТ (см. Раздел «Особенности применения»). Ниже представлены результаты исследований WHI.

Исследование WHI: дополнительный риск ВТЭ в течение 5 лет применения

Возрастной диапазон (годы)	Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет	Отношение риска и 95% ДИ	Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимающих ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
Заместительная гормональная монотерапия эстрогеном ³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10) ²
Пероральная ЗГТ комбинацией эстроген/прогестаген			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³ Исследование при участии женщин с отсутствующей маткой.

Риск ишемической болезни сердца

Риск ишемической болезни сердца несколько повышен у женщин, принимающих комбинированную эстроген-прогестагенов ЗГТ в возрасте от 60 лет (см. Раздел «Особенности применения»).

Риск ишемического инсульта

Применение монотерапии эстрогеном и комбинированной эстроген-прогестагенов ЗГТ ассоциируется с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1,5 раза. Риск геморрагического инсульта не растет на фоне применения ЗГТ.

Относительный риск не зависит от возраста или длительности применения, но поскольку базовый риск в значительной степени зависимым от возраста, общий риск инсульта у женщин, принимающих ЗГТ, будет расти с возрастом (см. раздел «Особенности применения»).

Объединенные данные исследований WHI: дополнительный риск ишемического инсульта ⁴ течение 5-летнего применения

Возрастной диапазон (лет)	Количество случаев на 1000 женщин в группе плацебо в течение 5 лет	Отношение риска и 95% ДИ	Количество дополнительных случаев на 1000 женщин, принимающих ЗГТ в течение 5 лет (95% ДИ)
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

4 Разницы между ишемическим и геморрагическим инсультом не было.

Другие побочные реакции, о которых сообщалось в связи с эстрогеновой/прогестагеновой терапией (включая эстрадиол/дидрогестерон):

- новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенной этиологии: эстрогензависимость;
- новообразования, как доброкачественные, так и злокачественные, например рак эндометрия и рак яичников;
- увеличение размера прогестагензалежных новообразований (например менингиомы);
- со стороны иммунной системы: системная красная волчанка (СКВ);
- со стороны обмена веществ и питания: гипертриглицеридемия;
- со стороны центральной нервной системы: возможна деменция, хорея, обострение эпилепсии;
- со стороны сосудов: артериальная тромбоэмболия;

- со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит (у женщин с уже существующей гипертриглицеридемией);
- со стороны кожи и подкожной клетчатки: мультиформная эритема; нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи;
- со стороны репродуктивной системы и молочных желез: фиброзно-кистозные изменения в молочных железах, эрозия шейки матки;
- врожденные и наследственные генетические расстройства: ухудшение течения порфирии;
- отклонения от нормы, выявленные в результате обследования: повышенный общий уровень гормонов щитовидной железы.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 28 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Абботт Биолоджикалз Б.В. /Abbott Biologicals B.V.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Веервег 12, 8121 АА Ольст, Нидерланди/Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).